

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application: 2001年 5月10日

出 願 番 号

Application Number: 特願2001-140137

[ST.10/C]:

[JP2001-140137]

出 願 人

Applicant(s): 横河電機株式会社

2002年 1月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造

出証番号 出証特2002-3002033

【書類名】 特許願

【整理番号】 00N0173

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 21/01

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会  
社内

    【氏名】 田名網 健雄

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会  
社内

    【氏名】 杉山 由美子

【特許出願人】

    【識別番号】 000006507

    【氏名又は名称】 横河電機株式会社

    【代表者】 内田 勲

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005326

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 バイオチップ読取装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光源からの励起光を複数のマイクロレンズを介してバイオチップの複数のセルにそれぞれ照射し、前記複数のセル内に注入された蛍光物質付着の試料からの蛍光画像情報を検出器により読取るバイオチップ読取装置であって、

前記光源は、光強度の強い部位と光強度の弱い部位から成る励起光を発生するように構成され、

前記バイオチップは、試料の発現量が光強度の強い部位のものほど少なく光強度の弱い部位のものほど多くなるように、各セルの試料が配置されて成ることを特徴とするバイオチップ読取装置。

【請求項 2】

前記光源は、中央が強く周辺が弱い光強度分布を呈する励起光を発生するように構成されたことを特徴とする請求項 1 記載のバイオチップ読取装置。

【請求項 3】

前記光源と試料の間に、励起光の一部を遮光または減光するマスクを配置したことを特徴とする請求項 1 または 2 記載のバイオチップ読取装置。

【請求項 4】

前記バイオチップの発現量に対応して前記光源からの励起光の光強度分布を変化させるズーム機構部を備えたことを特徴とする請求項 1 から 3 記載のバイオチップ読取装置。

【請求項 5】

光源からの励起光を複数のマイクロレンズを介してバイオチップの複数のセルにそれぞれ照射し、前記複数のセル内に注入された蛍光物質付着の試料からの蛍光画像情報を検出器により読取るバイオチップ読取装置であって、

前記検出器は、出力が入力値の対数値となる特性を有する受光素子から構成されたことを特徴とするバイオチップ読取装置。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、バイオチップ読取装置に係り、特に試料の発現量に大きな差がある場合に適したバイオチップ読取装置に関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

図 6 は本願出願人が出願した特願 2 0 0 1 - 2 2 6 4 号に記載のマイクロレンズアレイ方式のバイオチップ読取装置の原理構成図である。マイクロレンズアレイ 1 には複数のマイクロレンズ M I. が配列されており、各マイクロレンズを通った光（励起光）はダイクロイックミラー 2 を介してサンプル 3 に照射される。サンプル 3 はバイオチップであり、そのバイオチップの各セルには試料が注入されるが、その各セルは前記各マイクロレンズと同一ピッチで配置されており、各マイクロレンズからの励起光が各セルをそれぞれ照射するような空間配置となっている。

【 0 0 0 3 】

バイオチップの試料には蛍光物質が付加されていて、励起光照射により蛍光物質が発光する。発光した蛍光はダイクロイックミラー 2 で反射され、バリアフィルタ 4 を介してレンズ 5 に入り、このレンズ 5 により検出器（例えばカメラ等）6 上に結像する。このようにしてバイオチップの蛍光像をカメラ 6 で観測することができる。

【 0 0 0 4 】

なお、バリアフィルタ 4 は、蛍光は透過させるが励起光は除去するという作用効果を有するもので、このフィルタの使用によりサンプル 3 表面で反射した励起光のカメラ 6 への入射が防止される。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような従来のバイオチップ読取装置では、光源からの励起光にシェーディング（山形の光強度分布）があると読取データにムラができる。それを解決するために中央部だけを使用することによりシェーディング量を小さ

くして図示のように最高値に対する最低値の割合  $\alpha$  を 1 0 ~ 2 0 % にすると、周辺部の光を捨てることになるため光の無駄が大きくなる（光の利用効率が悪くなる）という問題がある。

## 【 0 0 0 6 】

また、バイオチップにおける mRNA の発現を cDNA で測定する場合は、その発現量に大幅な違いがあり、次のような課題があった。

例えば、図 7 (a) に示す遺伝子 A と遺伝子 B の発現量に同図 (b) のように 1 0 ~ 1 0 0 倍もの違いがある場合、発現量をそのまま精度良く測定しようとする、検出器内に使用のアナログ・デジタル変換器や増幅器に大きなダイナミックレンジと高精度が要求され、高価になるという問題があった。

## 【 0 0 0 7 】

また、アナログ・デジタル変換器や増幅器のゲインを変えて複数回測定する方式も考えられるが、この方式では測定時間がかかり、測定値のばらつきやバイオチップの退色も大きくなるという問題があった。

## 【 0 0 0 8 】

本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、光の利用効率を高め、安価で低精度のアナログ・デジタル変換器や増幅器の使用によっても高精度に試料を測定できるバイオチップ読取装置を提供することにある。

## 【 0 0 0 9 】

## 【課題を解決するための手段】

このような目的を達成するために請求項 1 の発明は、

光源からの励起光を複数のマイクロレンズを介してバイオチップの複数のセルにそれぞれ照射し、前記複数のセル内に注入された蛍光物質付着の試料からの蛍光画像情報を検出器により読取るバイオチップ読取装置であって、

前記光源は、光強度の強い部位と光強度の弱い部位から成る励起光を発生するように構成され、

前記バイオチップは、試料の発現量が光強度の強い部位のものほど少なく光強度の弱い部位のものほど多くなるように、各セルの試料が配置されて成ることを特徴とするバイオチップ読取装置。

## 【 0 0 1 0 】

このような構成によれば、発現量のより少ない試料にはより強い光強度の励起光が照射され、発現量のより多い試料にはより弱い光強度の励起光が照射されるため、検出器で受光する各試料からの蛍光量に大きな差はなくなる。

これにより検出器側のアナログ・デジタル変換器や増幅器には、従来のような大きなダイナミックレンジや高精度は要求されなくなる。

## 【 0 0 1 1 】

この場合、光強度分布を、請求項 2 のように中央が強く周辺が弱くなるようにしても構わない。

また、請求項 3 のように、光源と試料の間に励起光の一部を遮光または減光するマスクを配置してもよい。このようにマスクを使用して励起光の一部だけを用いるようにすると、バイオチップ上での試料の配置の自由度が向上する。

## 【 0 0 1 2 】

また、請求項 4 のように前記光源にズーム機構部を備え、バイオチップの発現量に対応して前記光源からの励起光の光強度分布を変化させるようにすることもできる。

このようにすると、発現量分布の異なるバイオチップにもそれぞれ容易に対応することができる。

## 【 0 0 1 3 】

請求項 5 の発明は、光源からの励起光を複数のマイクロレンズを介してバイオチップの複数のセルにそれぞれ照射し、前記複数のセル内に注入された蛍光物質付着の試料からの蛍光画像情報を検出器により読取るバイオチップ読取装置であって、

前記検出器は、出力が入力値の対数値となる特性を有する受光素子から構成されたことを特徴とする。

## 【 0 0 1 4 】

このような構成によれば、検出器における受光素子出力を受けるアナログ・デジタル変換器や増幅器の飽和を未然に防止することができ、容易に請求項 1 の発明と同等の効果を得ることができる。

## 【 0 0 1 5 】

## 【発明の実施の形態】

以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。本発明では、光源（図示せず）から光強度の強い部位と光強度の弱い部位から成る励起光を発生させると共に、その励起光のシェーディングを故意に大きくする。例えば図 1 に示すように中央が強く周辺が弱い光強度パターンとし、その平行光の有効範囲 R 内における光強度 I の最高値に対する最低値の割合  $\alpha$  を 90% 程度にする。このような光強度分布の励起光はマイクロレンズアレイ 1 およびダイクロイックミラー 2 を介して同様の光強度分布パターンでサンプル 3 を照射する。

## 【 0 0 1 6 】

一方、サンプル 3 においては、図 2 に示すように発現量の多い試料ほど外側のセルへ、発現量の少ない試料ほど内側のセルへ配置し、発現量分布が励起光の強度分布とは逆のパターンとなるような配置にする。

## 【 0 0 1 7 】

励起光の光強度分布と試料の発現量分布をこのような関係にすると、発現量の少ない試料、換言すれば蛍光の少ない試料には強い光強度の励起光が照射され、発現量の多い換言すれば蛍光の多い試料には弱い光強度の励起光が照射される。

## 【 0 0 1 8 】

これにより、発現量に大きな差があっても検出器に入射する各試料からの蛍光にはあまり差がなくなり、したがって検出器内のアナログ・デジタル変換器や増幅器には大きなダイナミックレンジや高精度は要求されず、低精度で安価なものを使用することができる。

## 【 0 0 1 9 】

なお、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。例えば、図 3 に示すように遮光または減光のマスキング 31 を用いて励起光の一部だけを用いると、バイオチップに照射される励起光は図示のような光強度分布となる。このように、遮光または減光パターン（濃度パターンと言う）を持つマスクを使用すれば、バイオチップ上の試料の配置の自由度が格段に向上する。

## 【 0 0 2 0 】

また、図 4 に示すように励起光のシェーディング量を可変にするように構成しても構わない。同図において、図 1 と異なる点はズーム機構部である。ズーム機構部 1 0 は通常のズームレンズを使用した機構であり、光源（図示せず）からの平行光ビームを適宜に拡大または縮小してマイクロレンズアレイ 1 に与える。

## 【 0 0 2 1 】

ズーム機構部 1 0 でビームを拡大すると、光源から出射された励起光の光強度分布パターンが横に広がってマイクロレンズアレイ 1 に入射する励起光の強度分布パターンはより平坦なパターンとなる。逆に縮小するとより急峻なパターンとなる。

## 【 0 0 2 2 】

このように拡大・縮小によりシェーディング量が変わるので、ズーム機構部 1 0 を操作することによりサンプル 3 に応じてシェーディング量を任意に設定することができる。

## 【 0 0 2 3 】

また、励起光の光強度分布やサンプルの試料の配置は変えないで、入出力特性が図 5 に示すような対数関係にある受光素子で構成された検出器を用いてサンプルの蛍光像を検出する構成としてもよい。

このような構成によれば、入力（蛍光量）に大きな違いがあっても検出器側のアナログ・デジタル変換器や増幅器での飽和は防止でき、アナログ・デジタル変換器や増幅器には大きなダイナミックレンジと高精度は要求されなくなる。

## 【 0 0 2 4 】

## 【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば、バイオチップの各試料の発現量に大きな差があっても検出器には大きなダイナミックレンジや高精度は要求されず、安価で低精度のアナログ・デジタル変換器や増幅器を使用した検出器で満足の行く試料像を検出することができる。

## 【 0 0 2 5 】

また、請求項 1 ～ 4 の発明によれば、光源の光強度分布のシェーディング量を



大きくできるため、光量の大幅な効率アップが図れるという効果もある。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明に係るバイオチップ読取装置の一実施例を示す要部構成図である。

【図 2】

試料の配置の様子を説明するための図である。

【図 3】

本発明の他の実施例を示す要部構成図である。

【図 4】

本発明の更に他の実施例を示す要部構成図である。

【図 5】

検出素子の入出力特性を示す図である。

【図 6】

従来のバイオチップ読取装置の一例を示す要部構成図である。

【図 7】

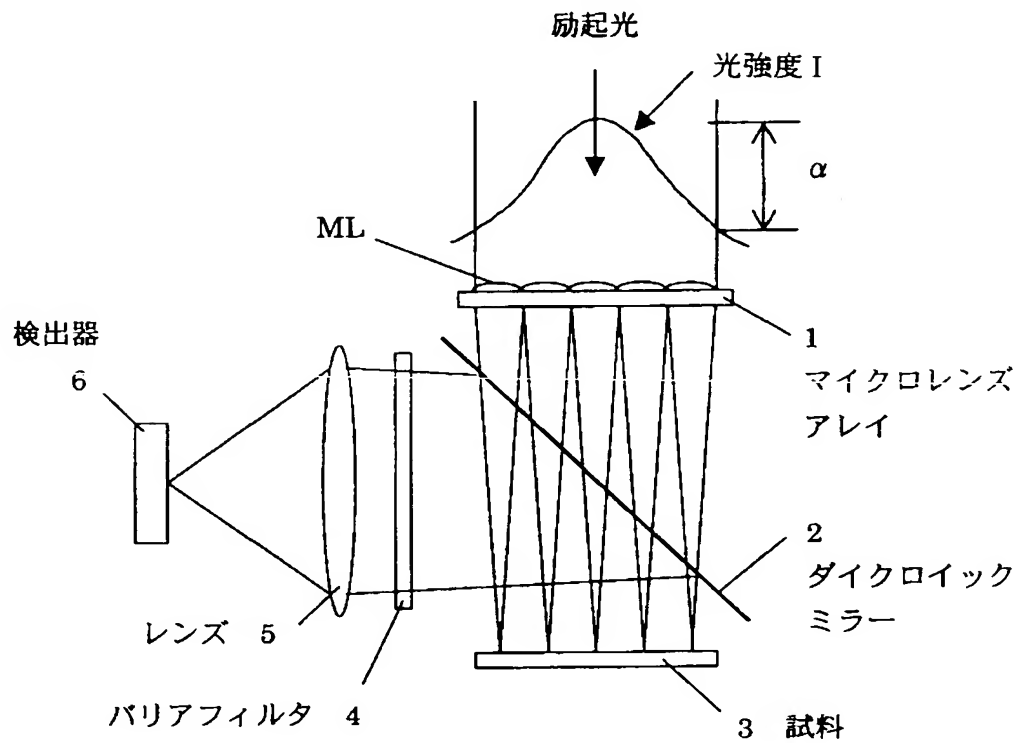
バイオチップと試料の発現量の差についての説明図である。

【符号の説明】

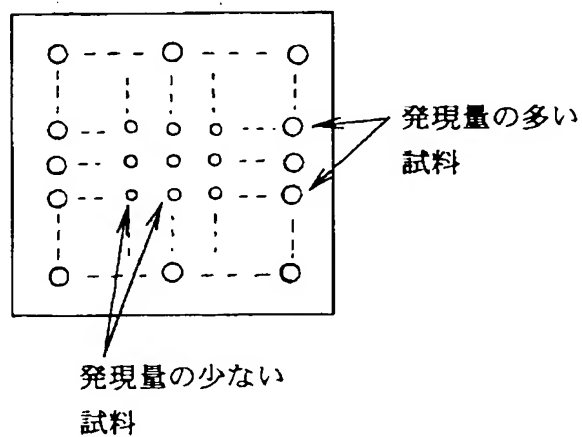
- 1    マイクロレンズアレイ
- 2    ダイクロイックミラー
- 3    サンプル
- 4    バッファフィルタ
- 5    レンズ
- 6    検出器
- 10    ズーム機構部
- 31    マスク

【書類名】 図面

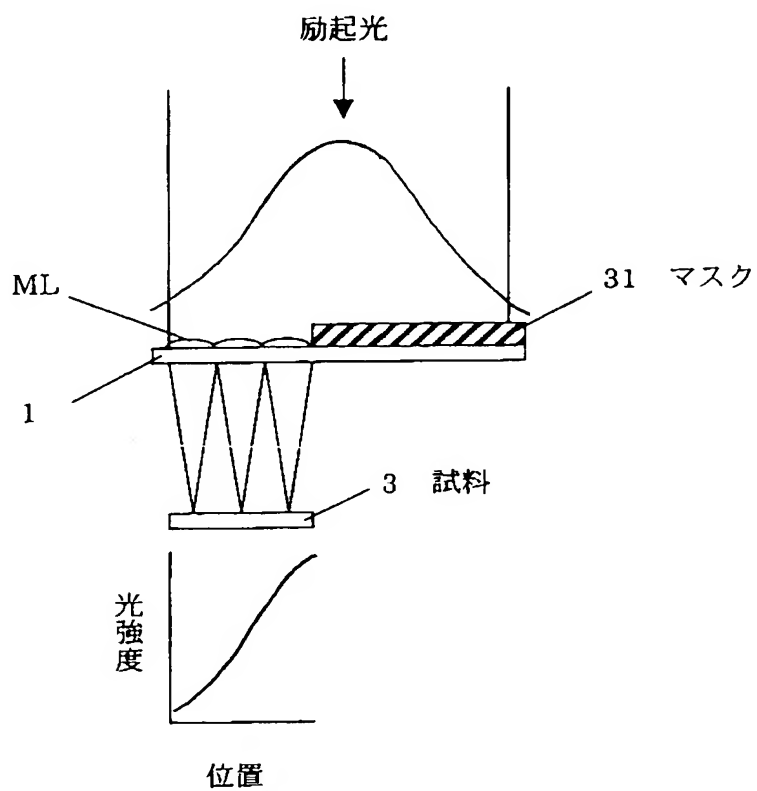
【図1】



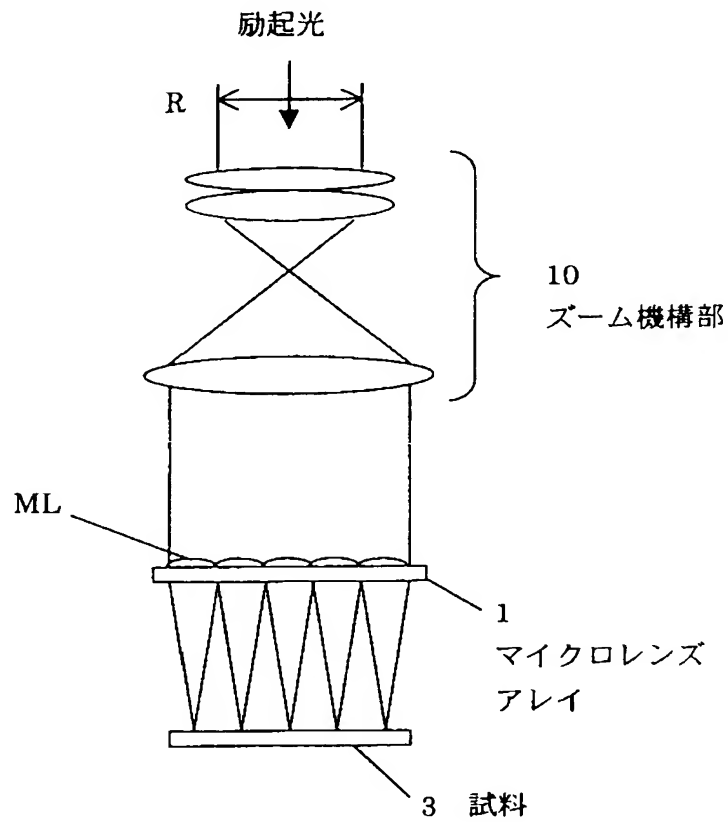
【図2】



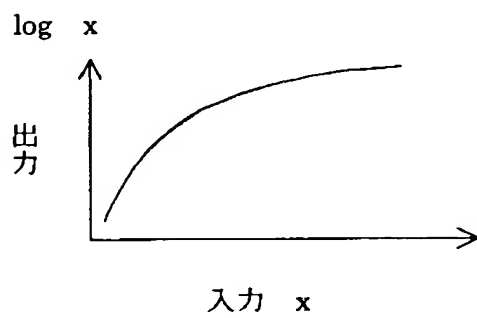
【図 3】



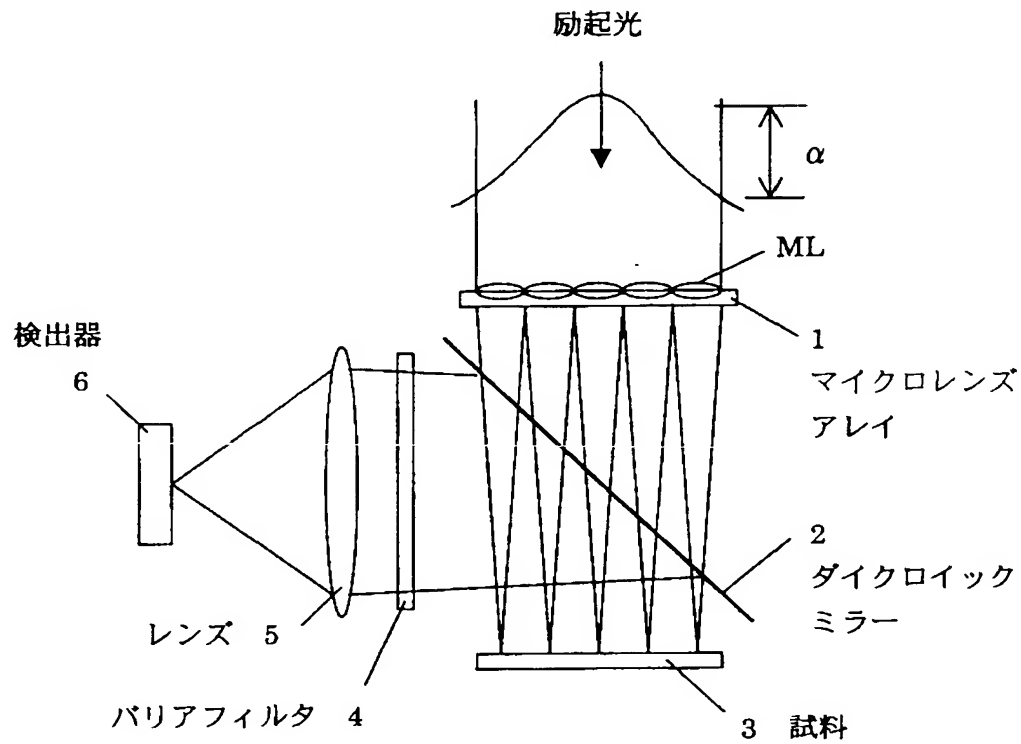
【図 4】



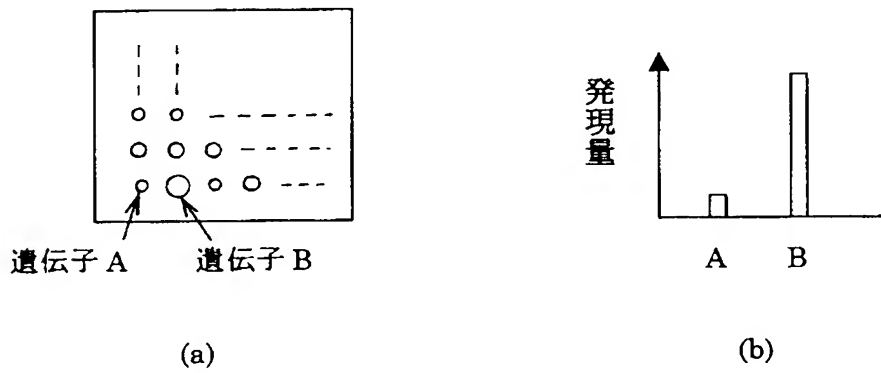
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光の利用効率を高め、安価で低精度のアナログ・デジタル変換器や増幅器の使用によっても高精度に試料を測定できるバイオチップ読取装置を実現する。

【解決手段】 光源からの励起光を複数のマイクロレンズを介してバイオチップの複数のセルにそれぞれ照射し、前記複数のセル内に注入された蛍光物質付着の試料からの蛍光画像情報を検出器により読取るバイオチップ読取装置であって、前記光源は光強度の強い部位と光強度の弱い部位から成る励起光を発生するように構成され、前記バイオチップは試料の発現量が光強度の強い部位のものほど少なく光強度の弱い部位のものほど多くなるように各セルの試料を配置する。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-140137
受付番号	50100676259
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成13年 5月11日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年 5月10日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 6 5 0 7]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号

氏 名 横河電機株式会社